S. Sollberg

Mainz 1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552617_0020

Aus der Hautklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leiter: Prof. Dr.med. G.W. Korting)

Erythrocytäre Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Befunde beim Lichen ruber planus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von
Stephan Sollberg
aus Mainz

Mainz 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr.med. K.-H. Bäßler
1. Gutachter:	Professor Dr.med. H. Holzmann
2. Gutachter:	Professor Dr.rer.nat. B. Morsches

Tag der mündlichen Prüfung: 11. November 1981

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung ..... Seite 1

Geschichtliches zum Lichen ruber planus ..... Seite 1

Häufigkeit ..... Seite 1

Geographische Verteilung ..... Seite 2

Manifestationsalter ..... Seite 2

Hypothesen zur Ätiologie ..... Seite 2

Biochemische Aspekte und Problemstellung ..... Seite 4

Biochemie der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase ..... Seite 5

2. Krankengut und Methodik ..... Seite 8

Anamnestische und klinische Daten der untersuchten Kranken ..... Seite 8

Methodik des optischen Tests zur Bestimmung der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität in Erythrocyten nach Löhr und Waller ..... Seite 10

Bestimmung der Michaelis-Konstanten (Km) der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase für Glucose-6-phosphat und NADP ..... Seite 11

Arbeitsvorschrift ..... Seite 13

Berechnung ..... Seite 15

Statistisches Verfahren ..... Seite 19

3. Ergebnisse ..... Seite 21

Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität in Erythrocyten von Kranken mit Lichen ruber planus und von Kontrollpersonen ..... Seite 21

Michaelis-Konstanten (Km) der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase für Glucose-6-Phosphat und für NADP ..... Seite 22

Signifikanzberechnung ..... Seite 23

4. Diskussion ..... Seite 24

Interpretation der Untersuchungsergebnisse ..... Seite 24

Parallelbeziehungen zwischen Lichen ruber planus und genetisch fixiertem Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel ..... Seite 25

Klinischer Bereich ..... Seite 27

Provokationsfaktoren ..... Seite 29

Biochemischer Bereich ..... Seite 32

Genetischer Bereich ..... Seite 33

Vorbehalte bei der Befundinterpretation ..... Seite 35

5. Zusammenfassung ..... Seite 38

6. Anhang (Tabellen) ..... Seite 40

7. Literaturverzeichnis ..... Seite 46

1. Einleitung

Der Lichen ruber planus (Lrp) ist eine das männliche Geschlecht bevorzugende (♂ : ♀ = 3 : 1) chronisch-entzündliche papulöse Hautkrankheit, die gerne die Schleimhäute befällt (48, 73, 79, 80, 85). Seine Ätiologie ist bis heute unbekannt.

Unter der Krankheitsbezeichnung Lichen wurden Anfang des 19. Jahrhunderts verschiedene heterogene Krankheitsbilder zusammengefaßt. Erst in der Klassifikation der Dermatosen durch Willan (97) hat der Begriff des Lichen als Effloreszenztyp i.S. eruptiver Knötcheneffloreszenzen eine Definition von allgemeiner Bedeutung erfahren. Was wir heute unter dem Lrp verstehen, ist ein Krankheitsbild, das 1869 von Wilson (98) als Lichen planus beschrieben wurde. Im deutschsprachigen Raum werden heute die Bezeichnungen Lichen ruber, Lichen planus und Lichen ruber planus synonym gebraucht.

Zur Frage der Häufigkeit des Lrp gibt es in der Literatur fast ausnahmslos nur relative Angaben, die seinen Anteil an der Gesamtzahl dermatologischer Erkrankungen erfassen. Sie schwanken zwischen 0,44% bei Juliusberg (48) und 0,9% bis 1,2% nach neueren Angaben (79).

Lediglich Lomholt gibt für eine auslesefreie Gruppe von 10 964 Bewohnern der Färöer eine absolute Häufigkeit von 0,13% an (60).

Der Lrp ist eine weltweit vorkommende Krankheit, jedoch von regional variierender Häufigkeit (18, 38, 73, 79, 82, 84, 85) (Abb. 4c).

Als Manifestationsalter gilt das 30. bis 60. Lebensjahr (48, 79). In den Tropen und Subtropen sollen häufiger oder gar bevorzugt Jugendliche erkranken (26, 79).

Wie bei vielen Krankheiten unbekannter Ursache existieren auch für den Lrp zahlreiche ätiologische Hypothesen (11, 87). Als Stütze für eine genetische Komponente wurden bis heute über 70 familiäre Erkrankungsfälle, z.T. über 2 oder 3 Generationen mitgeteilt (19, 27, 40, 45, 71, 73, 83). Epstein fand konkordantes Auftreten eines Lrp der Mundschleimhaut bei eineiigen Zwillingen (30). Diese Beobachtungen lassen auf eine Disposition i.S. eines genetischen Faktors schließen, was nicht bedeutet, daß er in allen Fällen eine Rolle spielen muß.

Im Hinblick darauf lag es nahe, das Vorkommen von Histokompatibilitätsantigenen beim Lrp zu untersuchen.

Während Halevy und Mitarb. (35) sowie Lowe und Mitarb. (61) bei ihren Kranken im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine signifikant engere Assoziation eines immungenetischen Markers, nämlich von HLA-A 28 bzw. HLA-A 3, zum Lrp fanden, ergab sich aus der umfassenden Studie von Veien und Mitarb. (91) keine signifikante Korrelation zwischen Lrp und bestimmten HLA-Typen.

Diskutiert wurde ferner eine infektiöse Entstehung (3, 13, 24, 47, 54, 75, 86, 88).

Vielfach wurden psychische Faktoren angeschuldigt (23, 89). Samman (79) weist ihnen jedoch eher bei Krankheitsrezidiven eine Rolle als Auslösemechanismus zu, nicht dagegen als echte ätiologische Faktoren.

Nach Einnahme verschiedenster Medikamente wurden dem Lrp klinisch und histologisch entsprechende Hautveränderungen beobachtet (Tab. 1). In neuerer Zeit sind Lrp-artige Effloreszenzen nach lokaler Einwirkung von Farbfilmentwicklern und von Chinin (1, 50), ferner bei der akuten Transplantationsabstoßungsreaktion (acute graft versus host-reaction) (90) bekannt geworden. Samman (79) vertritt die Auffassung, daß jede Anspruch auf Beachtung erhebende Theorie zur Ätiologie des Lrp

die zahlreichen Befunde von medikamenteninduziertem Lrp in Betracht zu ziehen habe.

Tab. 1: Pharmaka, die einen Lrp provozieren können (1, 41, 50, 62, 73, 79, 85)
Chinin und Chininderivate (z.B. Chloroquine)
Methyldopa
D-Penicillamin
Goldpräparate
Sulfonamidderivate (orale Antidiabetika und Thiazid-Diuretika)
Penicilline
Tetracycline
Paraaminosalicylsäure
Practolol
Ovulationshemmer
Arsen
Bismuth
Jodide
Kupfer
Quecksilber

In der Diskussion ätiologischer Faktoren des Lrp spielen injüngster Zeit biochemische Aspekte eine bedeutende Rolle. Cotton und Mitarb. (20) konnten in Hautbiopsien

von Lrp-Kranken erhöhte Werte der Michaelis-Konstanten (Km) der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH) nachweisen. Ryan und Mitarb. (78) konnten diese Befunde allerdings nicht bestätigen. In Erythrocyten von an Lrp erkrankten nigerianischen Negern fand Jazyk (44) eine herabgesetzte G-6-PDH-Aktivität. Diese Befunde gaben uns Anlaß, die erythrocytäre G-6-PDH-Aktivität sowie die Km der G-6-PDH für G-6-P und für NADP bei Kranken aus dem Einzugsbereich der Mainzer Universitäts-Hautklinik zu untersuchen.

Es erscheint somit sinnvoll, die Biochemie der G-6-PDH kurz darzulegen.

Die G-6-PDH ist das Schlüsselenzym ("Flaschenhalsenzym") des Pentosephosphat-Cyclus (PPC), der durch dieses Enzym in seiner Aktivität gesteigert wird (53, 57, 77). Der PPC ist einer der möglichen Wege im Katabolismus des G-6-P. Die G-6-PDH, von O. Warburg entdeckt, stellte die erste Dehydrogenase dar, bei der herausgefunden wurde, daß sie zumindest im tierischen Organismus spezifisch $NADP^+$ als Elektronenakzeptor benötigt. Sie katalysiert die Dehydrierung des C-Atoms 1 der Pyranoseform des G-6-P zu 6-Phosphoglucono-δ-lacton (Abb. 1). Dieser Vorgang vollzieht sich unter Bildung von Pentosen und von NADPH. Beiden fällt eine bedeutende Rolle in der Nucleinsäuresynthese zu. Die Pentosen sind Bausteine der Nucleinsäuren, das NADPH dient der Dihydrofolsäure-Reductase als Coenzym, die ihrerseits die Bildung

von Tetrahydrofolsäure katalysiert. Letztere hat für den Einbau der Kohlenstoffatome C-2 und C-8 in die Purinkörper und für die Methylierung von Desoxyuridinmonophosphat Bedeutung und spielt damit eine essentielle Rolle in der Nucleinsäuresynthese.

Eine weitere wichtige Funktion des im PPC gebildeten NADPH ist die Stabilisierung von SH-Gruppen im reduzierten Zustand und seine Beteiligung an der reduktiven Spaltung von S-S-Gruppen.

Schließlich sind die Fettsäure- und Cholesterinsynthese u.a. auch von der Bereitstellung von NADPH abhängig.

Die G-6-PDH zeigt, wie alle pyridinabhängigen Dehydrogenasen, sowohl gegenüber dem Substrat als auch gegenüber dem Pyridinnucleotid ein charakteristisches Michaelis-Menten-Verhalten.

Die Reaktionen des PPC laufen im löslichen Teil des extramitochondrialen Cytoplasmas ab.

Beim G-6-PDH-Mangel ist der Abbau von G-6-P über den PPC gestört, für die Glutathionreduktion steht nicht ausreichend NADPH zur Verfügung. Die Folge sind u.a. Mangel und Instabilität des GSH.

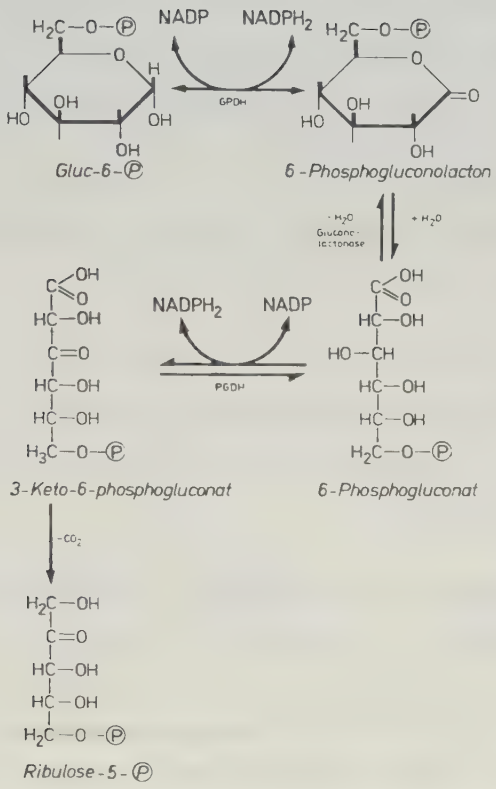

Abb.1: Die Rolle der G-6-PDH im PPC (nach Rapoport [77])

2. Krankengut und Methodik

Insgesamt wurden 20 Patienten der Universitäts-Hautklinik Mainz in die Untersuchungen einbezogen, bei denen in den Jahren 1969 bis 1979 anläßlich einer stationären (14 Fälle) oder ambulanten (6 Fälle) Behandlung ein Lrp diagnostiziert worden war. Es handelte sich um 12 männliche und 8 weibliche Patienten im Alter zwischen 11 und 73 Jahren (Tab. 2).

Diese Kranken wurden in den Monaten März und April 1979 ambulant nachuntersucht, wobei auch die Blutentnahme für die vorliegenden biochemischen Bestimmungen erfolgte.

An Zweitkrankeiten bestanden in 2 Fällen ein Diabetes mellitus, in einem Falle mit Insulin (Tab. 2, Nr.13), im anderen rein diätetisch (Tab. 2, Nr.18) behandelt.
2 Patienten litten an einer Herzinsuffizienz mit coronarer Mangeldurchblutung (Tab. 2, Nr.7 und Nr.15). In einem weiteren Fall lag eine chronische Polyarthritis vor (Tab. 2, Nr.12). Letztere Patientin hatte eine besondere Anamnese. Bei ihr war ein Lrp der Mundschleimhaut in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Einleitung einer Penicillamin-Behandlung aufgetreten. Hier wurde der Lrp als arzneimittelinduziert gedeutet.

Nr.	Name Initialen	Alter in J.	Geschl.	Zeitpunkt der Erst-Manifest.	Zeitpunkt der jetzig. Manifest. +)	Lokalisation ++)
1	B.C.	71	m	1969	Nov.1978	Vorderarme, Unterschenkel b
2	K.M.	45	w	1972	Jan.1979	Vorderarme bds.
3	B.F.	63	m	1969	keine	a. Rücken, Mundschleimhaut
4	K.K.	69	w	Jan.1978	Jan.1978	Unterschenkel bds., Mundsch
5	N.L.	67	w	1977	1977	Mundschleimhaut
6	H.W.	63	m	1977	1977	Rücken, Mundschleimhaut
7	H.R.	73	m	1970	Okt.1978	a.Leisten, Ellenbogen bds., schleimhaut, b.Mundschleimh
8	T.M.	57	m	1976	1976	Mundschleimhaut
9	L.L.	64	m	Aug.1978	Aug.1978	Mundschleimhaut
10	P.H.	54	m	1975	1975	Rima ani, Mundschleimhaut
11	R.M.	28	w	1977	1977	re.Unterschenkel, Bauch, Ac len
12	Q.E.	70	w	Mai 1978	keine	a.Mundschleimhaut
13	B.K.-H.	45	m	Nov.1978	Nov.1978	a.Glans penis, Mundschleimh b.mundschleimhaut
14	F.G.	73	w	1977	Juli 1978	a.Bauch, Mundschleimhaut b.Mundschleimhaut
15	St.A.-M.	70	w	1972	1972	Vorderarme u. Unterschenkel
16	M.W.	40	m	1970	keine	a.Bauch, Rücken, alle Extre
17	L.K.	68	w	1977	1977	a.Unterschenkel bds., Munds b.Mundschleimhaut
18	F.J.	49	m	Febr.1978	Febr.1978	Unterschenkel bds., Vordera
19	H.A.	12	m	Dez.1978	Dez.1978	re.Vorderarm, Unterschenkel
20	N.S.	11	m	Jan.1979	Jan.1979	Bauch, Rücken

+) Gleicher Zeitpunkt für jetzige und Erstmanifestation bedeutet ständiges Vorhandensein der Hauterscheinungen seit der Erstmanifestation

++) Bei variierender Lokalisation im Krankheitsverlauf bedeuten a. die frühere Lokalisation, b. die Jetzige Lokalisation

+++) die Unterstreichung kennzeichnet die als Therapie des Lrp verwendeten Medikamente

Tab. 2: Die wichtigsten anamne
der untersuchten 20 Pa

8 von 20 Patienten nahmen keinerlei Medikamente ein. Von den restlichen benutzten zwei sedierende bzw. tranquilisierende Mittel, einer nahm Neoteben ein, während vier andere eine Lokalbehandlung, z.T. mit steroidhaltigen Externa, durchführten. Bei einem dieser Patienten war bereits eine Lokalbehandlung mit Vitamin-A-Säure eingeleitet. Zwei weitere Kranke waren wegen einer zusätzlich bestehenden Herzinsuffizienz digitalisiert. Größtenteils war die Verordnung der Medikamente außerhalb der Klinik vorgenommen worden.

Lokalisation und Erscheinungsbild der Hautveränderungen sind in Tab. 2 zusammengefaßt. Bei 8 von 20 Patienten bestanden im früheren Krankheitsverlauf Haut- und Schleimhautveränderungen, bei vier weiteren ein isolierter Befall der Mundschleimhaut. 3 von 20 Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bzw. der Blutentnahme weder Haut- noch Schleimhautveränderungen. Erscheinungsfreiheit bestand bei ihnen zwischen 3 Wochen und 4 Monaten.

Ein Patient hatte beruflich Umgang mit Lacklösungsmitteln (B 5000) (Tab. 2, Nr.18).

Die im unmittelbaren Anschluß an die Patientengruppe

untersuchte Kontrollgruppe umfaßt die der Patientengruppe entsprechende Zahl von 20 Versuchspersonen, davon 12 männliche und 8 weibliche. Jedem Kranken war ein Proband gleichen Geschlechts zugeordnet, dessen Lebensalter um maximal ± 3 Jahre gegen das des entsprechenden Patienten differierte. Es handelte sich um gesunde Versuchspersonen, die insbesondere zu keiner Zeit von einer Hautkrankheit betroffen waren und die keinerlei Medikamente einnahmen.

Die Bestimmung der G-6-PDH erfolgte im optischen Test entsprechend den Angaben von Löhr und Waller (59). Das Prinzip der Methode ergibt sich aus folgender Gleichung:

$$\text{Glucose-6-phosphat} + \text{NADP} \rightleftharpoons \text{Glucuronsäure-6-phosphat} + \text{NADPH} + \text{H}^+$$

Die Bildungsgeschwindigkeit von NADPH ist ein Maß für die Enzymaktivität. Sie kann über die Extinktionszunahme bei 340, 334 oder 366 nm pro Zeiteinheit verfolgt werden.

Das p_H-Optimum der G-6-PDH-Reaktion liegt für das Enzym aus menschlichen Erythrocyten bei 8,3. Zwischen p_H 7,4 und p_H 8,6 ändert sich seine Aktivität nur unbedeutend. Die eigenen Messungen wurden bei p_H 7,5 durchgeführt.

Da 0,1 mmol/l Phosphat das Enzym völlig hemmt, ist Phosphat-Puffer zu vermeiden. Bei unseren Messungen wurde deshalb Triäthanolamin-Puffer (50 mmol/l bei p_H 7,5) mit Äthylendiamin-tetraacetat (5 mmol/l) verwendet.

Die optimalen Substratkonzentrationen betrugen für G-6-P 0,67 mmol/l und für NADP 0,5 mmol/l. Zur Bestimmung der Km erfolgte die Messung der G-6-PDH-Aktivität außer beim jeweiligen Substrat- bzw. Coenzym-Optimum noch bei folgenden Konzentrationen:

	G-6-P mmol/l	NADP mmol/l
1 : 2	0,335	0,250
1 : 5	0,134	0,100
1 : 10	0,067	0,050
1 : 20	0,0335	0,025
1 : 50	0,0134	0,010

Verwendet wurden die folgenden Geräte:

Spektralphotometer (DMR 10, Zeiss)

Laborzentrifuge (Rotixa, Hettich)

Ausrüstung für Erythrocytenzählung

Folgende Reagentien wurden benötigt:

Zur Vorbereitung des Untersuchungsmaterials:

1. Triäthanolamin-hydrochlorid
2. Äthylendiamin-tetraacetat als Dinatriumsalz ($EDTA\text{-}Na_2H_2 \cdot 2\ H_2O$)
3. Natriumcitrat, p.a.
4. Natriumchlorid, p.a.
5. Natronlauge, p.a. 0,1 n
6. Natriumhydrogencarbonat
7. Digitonin
8. Toluol

Zur Messung: Nr.1, 2, 7, außerdem

9. G-6-P als Dinatriumsalz ($G\text{-}6\text{-}P\text{-}Na_2$)
10. Nicotinamid-adenin-dinucleotiddiphosphat als Natriumsalz ($NADP\text{-}NaH_2$)

Die Herstellung der Lösungen, für die nur quarzdestilliertes Wasser benutzt wurde, geschah wie folgt:

I. Citrat (3,8%): 3,8 g Natriumcitrat mit Wasser ad 100 ml

II. Physiologische Kochsalzlösung (0,9%):
9 g NaCl mit Wasser ad 1000 ml

III. Triäthanolamin-Puffer (50 mmol/l; p_H 7,5):
0,93 g Triäthanolamin-hydrochlorid und 0,2 g EDTA-Na_2H_2 2 H_2O in ca 50 ml Wasser gelöst, mit 0,1 n NaOH auf p_H 7,5 eingestellt, mit Wasser ad 100 ml

IV. Digitonin-Lösung, gesättigt:
ca 1 g Digitonin in 100 ml Wasser; der Niederschlag wird abfiltriert

Zur Messung wurden benötigt: Lösung I und

V. G-6-P (ca 40 mmol/l): 130 mg G-6-P-Na_2 in 10 ml Wasser gelöst

VI. Nicotinamid-adenin-dinucleotidphosphat (ca 30 mmol/l): 500 mg NADP-NaH_2 in 20 ml 1% $NaHCO_3$-Lösung (119 mmol/l)
Zur Bestimmung der Km wurde die Stammlösung von Nr.5 und Nr.6 jeweils 1:5, 1:10, 1:20 und 1:50 verdünnt.

Alle Lösungen wurden verschlossen im Kühlschrank bei 2° C aufbewahrt. Die verwendeten NADP- und G-6-P-Lösungen waren nicht älter als 10 Tage. Ihre Haltbarkeit beträgt 2 - 3 Wochen, gefroren wesentlich länger.

Arbeitsvorschrift

Es wurde nur frisch entnommenes, unbedingt hämolysefreies Venenblut verarbeitet.

0,5 ml Venenblut wurden mit 0,5 ml Citratlösung (I)

in die Spritze aufgezogen, zweimal mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung (II) gewaschen, in der Zentrifuge bei 1000 g zentrifugiert, das Sediment in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert, gut geschwenkt und die Erythrocyten in der Zeiss-Thoma-Kammer doppelt gezählt (ca 2 10^6 ul).

Als nächster Schritt wurden zwecks Hämolyse in einem Zentrifugenglas gemischt:

1,0 ml Erythrocyten-Suspension
1,0 ml destilliertes Wasser
0,7 ml Triäthanolamin-Puffer (III)
0,3 ml Digitonin-Lösung (IV)

Die Proben wurden anschließend im Kühlschrank 15 Minuten lang bei + 4° C aufbewahrt, danach die nicht löslichen Bestandteile abzentrifugiert (15 min bei 1000 g) und das Sediment verworfen.

Es wurde nach dem folgenden Bestimmungsansatz gearbeitet:

Triäthanolamin-Puffer:	2,85 ml
G-6-P-Lösung:	0,05 ml
NADP-Lösung:	0,05 ml
Hämolysat:	0,05 ml
Meßstrahlung:	340 nm

Schichtdicke: 1 cm

Meßtemperatur: 25° C (temperierbarer Küvettenhalter)

Meßvolumen: 3,0 ml

Die Extinktionszunahme soll nicht größer sein als 0,030/min, gemessen bei 340 nm.

Die Beschickung der jeweils 6 Küvetten erfolgte gemäß Tab. 3.

Der Küvetteninhalt wurde gemischt. Die erste Ablesung der Extinktionszunahme erfolgte 2 min nach Zugabe der G-6-P-Lösung. Die Zeit von 2 min entspricht einer Extinktionszunahme von ca 0,020. Es wurde jetzt während weiterer 10 min jede zweite Minute abgelesen. Die Extinktionszunahme pro 2 min wurde gemittelt, der Mittelwert durch 2 dividiert: ΔE/min geht in die Berechnung ein.

Berechnung

Die Berechnung der Enzymaktivität erfolgt nach der Formel (7):

$$\text{Aktivität} = \frac{\Delta E \cdot V_1 \cdot 10^{12} \cdot a}{\varepsilon \cdot EZ \cdot V_2 \cdot t \cdot d} \quad [U/10^{12} \text{ Erythrocyten}]$$

Ansatz 1

Küvette Nr.	6	5	4	3	2	1
Triäthanol-Puffer-Lsg.	2,85 ml	2,85 ml	2,85 ml	2,85 ml	2,85 ml	2,85 ml
Probe	0,05 ml 31-48mmol/l	0,05 ml	0,05 ml	0,05 ml	0,05 ml	0,05 ml
NADP-Lösung	0,05 ml 1:1 = 0,5 mmol/l	0,05 ml 1:1 = 0,5 mmol/l	0,05 ml 1:1 = 0,5 mmol/l	0,05 ml 1:1 = 0,5 mmol/l	0,05 ml 1:1 = 0,5 mmol/l	0,05 ml 1:1 = 0,5 mmol/l
G-6-P-Lösung	0,05 ml 1:1 = 0,67 mmol/l	0,05 ml 1:2 = 0,335 mmol/l	0,05 ml 1:5 = 0,134 mmol/l	0,05 ml 1:10 = 0,067 mmol/l	0,05 ml 1:20 =0,0335 mmol/l	0,05 ml 1:50 =0,0134 mmol/l

Ansatz 2

Küvette Nr.	6	5	4	3	2	1
Triäthanol-Puffer-Lsg.	2,85 ml	2,85 ml	2,85 ml	2,85 ml	2,85 ml	2,85 ml
Probe	0,05 ml	0,05 ml	0,05 ml	0,05 ml	0,05 ml	0,05 ml
NADP-Lösung	0,05 ml 1:1 = 0,5 mmol/l	0,05 ml 1:2 = 0,25 mmol/l	0,05 ml 1:5 = 0,1 mmol/l	0,05 ml 1:10 = 0,05 mmol/l	0,05 ml 1:20 = 0,025 mmol/l	0,05 ml 1:50 = 0,01 mmol/l
G-6-P-Lösung	0,05 ml 1:1 = 0,67 mmol/l	0,05 ml 1:1 = 0,67 mmol/l	0,05 ml 1:1 = 0,67 mmol/l	0,05 ml 1:1 = 0,67 mmol/l	0,05 ml 1:1 = 0,67 mmol/l	0,05 ml 1:1 = 0,67 mmol/l

Tab. 3: Schema für die Beschickung der Küvetten

Darin bedeuten:

ΔE: Extinktionsänderung

V_1: Volumen des Bestimmungsansatzes in ml

a: Verdünnungsfaktor

ε : molarer Extinktionskoeffizient für NADP bei 430 nm
= 6,3 $cm^2/\mu mol$

EZ: Erythrocytenzahl/ml Blut

V_2: eingesetztes Probevolumen in ml

t: Reaktionszeit in min

d: Schichtdicke der Küvette in cm

Normalwert der G-6-PDH-Aktivität für menschliche Erythrocyten (59):

131 ± 13 $U/10^{12}$ Erythrocyten

Aus der Michaelis-Menten-Gleichung bzw. nach der umgeformten Michaelis-Menten-Gleichung als doppelt-reziproke Darstellung nach Lineweaver-Burk (53, 77) läßt sich die Km der G-6-PDH für G-6-P und für NADP graphisch ermitteln (Abb. 2 und Abb. 3).

Normalwert der Km der G-6-PDH für G-6-P aus menschlichen Erythrocyten (59):

$7,4 \cdot 10^{-6}$ mol/l

Normalwert der Km der G-6-PDH für NADP aus menschlichen Erythrocyten (59):
$1{,}2 \cdot 10^{-5}$ mol/l

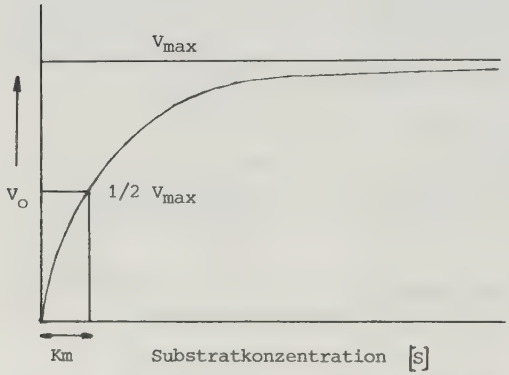

Abb.2: Einfluß der Substratkonzentration auf die Geschwindigkeit der enzymkatalysierten Reaktion nach der Michaelis-Menten-Gleichung (nach Lehninger [53])

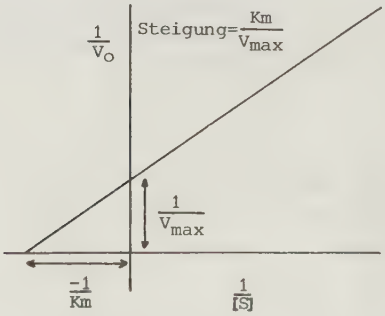

Abb.3: Doppelt-reziproke Darstellung der Michaelis-Menten- nach Lineweaver-Burk (nach Lehninger [53])

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem nachstehend angeführten statistischen Verfahren:

a. Um festzustellen, ob die erhaltenen Werte für die G-6-PDH-Aktivität und die Km der G-6-PDH für G-6-P und für NADP in den beiden Gruppen Unterschiede aufweisen, die über das hinausgehen, was im Rahmen des Zufalls erwartet werden kann, wird der Rangtest nach Wilcoxon für unverbundene Stichproben angewandt.

Bei der Auswertung der Ergebnisse werden nicht die einzelnen Meßwerte, sondern deren Rangnummern verwendet, d.h. es werden den Einzelwerten Rangnummern derart zugeordnet, daß der kleinste Wert die Nummer 1, der zweitkleinste die Nummer 2 und der größte die letzte Nummer erhält. Haben mehrere Ergebnisse den gleichen Wert, so wird an sie gleichmäßig der Mittelwert ihrer Rangzahlen vergeben. Die Numerierung erfolgt ohne Rücksicht darauf, welchem Kollektiv der Wert zugehört. Man bildet nun aus den Rangnummern jedes Kollektivs die Summe R. Diese Summe wird mit einem Tabellenwert verglichen (siehe Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 7.Aufl., S. 193 und S. 124-127).

b. Mittelwert und Standardabweichung wurden in üblicher Weise errechnet. Der Mittelwert $\bar{x}$ ergibt sich aus Einzelwerten als arithmetisches Mittel nach der Formel

$$\bar{x} = \frac{\text{Summe der Einzelwerte}}{\text{Anzahl der Einzelwerte}}$$

$$\bar{x} = \frac{x1 + x2 + \ldots . \; x_n}{n} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} x_i$$

Die Standardabweichung s, die die Streuungsbreite der Verteilung kennzeichnet, wurde auf folgende Weise bestimmt:

$$s = \frac{\text{Summe der Abweichungsquadrate}}{\text{Anzahl der Freiheitsgrade}}$$

$$s = \sqrt{\frac{(x_1 - \bar{x})^2 + (x_2 - \bar{x})^2 + \ldots \; (x_n - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$s = \frac{1}{\sqrt{n - 1}} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2}$$

3. Ergebnisse

Als Resultat der vorstehenden Untersuchungen ist folgendes festzustellen:

a. Die G-6-PDH-Aktivität in den Erythrocyten eines Kollektivs von 20 Kranken mit Lrp ist mit einem Mittelwert von 137,73 $U/10^{12}$ Erythrocyten um 18,55 $U/10^{12}$ niedriger als in einem gleichgroßen Kollektiv gesunder Versuchspersonen, für das sich ein Mittelwert von 156,28 $U/10^{12}$ Erythrocyten ergibt (Tab. 4).

G-6-PDH-Aktivität [$U/10^{12}$ Ery]			
	$\bar{x}$	s	Signifikanz
Lrp	137,73	16,34	$p \leqq 1\%$
Kontrolle	156,28	18,66	

Tab. 4: Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) der G-6-PDH-Aktivität bei Kranken mit Lrp und bei Kontrollpersonen

b. Der Mittelwert der Km der G-6-PDH für G-6-P aus Erythrocyten liegt bei den Kranken mit Lrp mit einem Mittelwert von $19,88 \cdot 10^{-6}$ mol/l um $0,22 \cdot 10^{-6}$ mol/l höher als bei den Kontrollpersonen,

bei denen der Mittelwert $19{,}66 \cdot 10^{-6}$ mol/l beträgt (Tab. 5).

Km für G-6-P [$x \cdot 10^{-6}$ mol/l]			
	$\bar{x}$	s	Signifikanz
Lrp	19,88	3,53	$p > 5\%$
Kontrolle	19,66	2,86	

Tab. 5: Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) der Km der G-6-PDH für G-6-P bei Kranken mit Lrp und bei Kontrollpersonen

c. Der Mittelwert der Km der G-6-PDH für NADP aus Erythrocyten beträgt im Krankenkollektiv $8{,}69 \cdot 10^{-6}$ mol/l und liegt damit um $0{,}66 \cdot 10^{-6}$ mol/l über dem Mittelwert der Kontollpersonen von $8{,}03 \cdot 10^{-6}$ mol/l (Tab. 6).

Km für NADP [$x \cdot 10^{-6}$ mol/l]			
	$\bar{x}$	s	Signifikanz
Lrp	8,69	1,78	$p > 5\%$
Kontrolle	8,03	1,92	

Tab. 6: Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) der Km der G-6-PDH für NADP bei Kranken mit Lrp und bei Kontrollpersonen

Die Einzelergebnisse der Untersuchungen sind für die Kranken mit Lrp in Tab. 8, für die Kontrollpersonen in Tab. 9 (Anhang) dargestellt.

Bei der Prüfung auf Signifikanz ist ein Ergebnis als statistisch gesichert oder signifikant anzusehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit höchstens 1% beträgt ($p \leq 1\%$), als statistisch auffällig, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit größer als 1%, jedoch kleiner oder gleich 5% ist ($1\% \leq p \leq 5\%$).

Die Auswertung der Untersuchungsergebnisse mit dem vorstehend angeführten statistischen Verfahren führt zu den folgenden Feststellungen:

a. Die Erniedrigung der G-6-PDH-Aktivität in den Erythrocyten der Kranken mit Lrp ist statistisch signifikant ($p \leq 1\%$) (Anhang Tab. 10).

b. Die Annahme dagegen, daß die Km der G-6-PDH für G-6-P und für NADP in den Erythrocyten der Lrp-Kranken gegenüber den Kontrollpersonen erhöht ist, läßt sich statistisch nicht sichern (in beiden Fällen $p > 5\%$) (Anhang Tab. 11 und Tab. 12).

4. Diskussion

Aus den vorstehenden Untersuchungen ergibt sich für ein Kollektiv von 20 Lrp-Kranken gegenüber einem gleich großen Kollektiv gesunder Kontrollpersonen eine statistisch signifikante Erniedrigung der G-6-PDH-Aktivität in den Erythrocyten ($p \leqq 1\%$) bei sich überlappenden Einzelergebnissen beider Kollektive. Die Km der G-6-PDH für G-6-P und für NADP zeigte keine statistisch signifikante Abweichung ($p > 5\%$). Diese Befunde, soweit sie die G-6-PDH-Aktivität betreffen, stimmen mit denen von Jazyk (44) bei an Lrp erkrankten nigerianischen Negern überein. Cotton und Mitarb. (20) fanden in Hautbiopsien von Lrp-Kranken erhöhte Werte für die Km der G-6-PDH für G-6-P, unabhängig davon, ob die Gewebeentnahme aus erkrankter oder aus gesunder Haut erfolgt war. Diese Befunde weisen auf eine verminderte Affinität der G-6-PDH zu ihrem Substrat und damit u.U. auch auf eine verminderte G-6-PDH-Aktivität in der Haut der Lrp-Kranken hin.

Bei der Interpretation dieser und unserer Untersuchungsergebnisse sowie der von Jazyk (44) haben wir von zwei Möglichkeiten auszugehen: Sie können auf Veränderungen bzw. Strukturbesonderheiten des Enzymproteins

der G-6-PDH selbst zurückzuführen sein; sie können aber auch mit dem Vorliegen von Inhibitoren bzw. dem Fehlen von Aktivatoren zusammenhängen. Diese können, soweit es sich um Proteine handelt, ihrerseits wiederum genetisch determiniert sein.

Aufgrund der vorstehenden Untersuchungsergebnisse stellt sich die Frage nach einer Parallelbeziehung zwischen dem Lrp und dem Krankheitsbild des genetisch fixierten G-6-PDH-Mangels. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit zu prüfen, inwieweit sich bei beiden Krankheiten in eine gemeinsame Richtung weisende Befunde aufzeigen lassen. Von Interesse sind hier der klinische Bereich, die Provokationsfaktoren und der biochemisch-genetische Bereich. Es ist zunächst erforderlich, den genetisch fixierten G-6-PDH-Mangel in seinen Grundzügen kurz zu skizzieren.

Der G-6-PDH-Mangel (Syn.: Primaquine-Sensitivität, Primaquin-sensitive hämolytische Anämie, Favismus) ist eine seit 1956 bekannte und klar definierte Enzymopathie und eine der häufigsten Erbkankheiten mit mehr als 100 Millionen Genträgern (9, 15, 16, 25, 29, 34, 39, 55, 58, 68, 92, 93, 101). Besonders häufig ist er unter sephardischen und kurdischen Juden, unter Negern, Mittelmeervölkern und Asiaten verbreitet (Abb.4a).

Der G-6-PDH-Mangel führt zu einer teilweisen Inaktivierung des PPC mit mangelnder Entgiftung von Peroxiden und unzureichender Reduktion von oxidiertem Glutathion, da im PPC nicht mehr genügend NADPH für die Glutathionperoxidase und die Glutathionreductasereaktionen bereitgestellt werden kann. Durch den GSH-Mangel sind essentielle SH-Gruppen in den Erythrocyten nicht mehr ausreichend gegen Oxidationsprozesse geschützt. Nach Einnahme von Medikamenten, durch die Radikale in der Zelle gebildet werden (Tab.7), kommt es zur Denaturierung des Hämoglobins mit Bildung Heinzscher Innenkörper in den Erythrocyten und zur Hämolyse.

In Gegenden mit Malaria tropica findet man eine besondere Häufung des G-6-PDH-Mangels. Motulsky (69) konnte zeigen, daß die Ballungsgebiete in den Tropen für Malaria und G-6-PDH-Mangel nahezu identisch sind (Abb.4a und 4b). Die Defektträger besitzen einen partiellen Schutz gegen Malaria (56, 58, 63), was als Beispiel für den Zusammenhang zwischen Genhäufigkeit und Auslese angesehen wird (55). Diese G-6-PDH-Mangel-Gene sind auch noch bei einer Bevölkerung häufig vertreten, die vor Generationen in eine malariafreie Umgebung verpflanzt wurde, wie die nordamerikanischen Neger (55).

Beim G-6-PDH-Mangel ist die Vermehrung der Malaria-Plasmodien in den Erythrocyten stark gestört, weil sie für ihr Wachstum wahrscheinlich den intakten PPC des Wirtsorganismus benötigen (58). Der G-6-PDH-Mangel führt zu einer herabgesetzten Bildung von reduziertem Triphosphopyridinnucleotid ($NADPH_2$) und Ribose-Phosphat, sodaß den Erregern nicht genügend Substrate für ihre Nucleinsäuresynthese zur Verfügung

stehen. Die Lebenschance der Defektträger ist also größer als die der Gesunden, weshalb in diesen Regionen die Enzymdefektträger besonders häufig i.S. einer negativen Selektion anzutreffen sind.

Für die Frage nach Beziehungen zwischen Lrp und genetisch fixiertem G-6-PDH-Mangel im klinischen Bereich ist von Bedeutung, daß sowohl hämolytische Anämien vom G-6-PDH-Mangel-Typ als auch Lrp-artige Hautveränderungen bei der medikamentösen Malariaprophylaxe bekannt geworden sind (22, 58, 73, 79). Es hat umfangreicher Untersuchungen bedurft, für die ursprünglich als toxische Nebenwirkung der Antimalariamittel gedeuteten hämolytischen Anämien die Korrelation mit der erythrocytären Erniedrigung des GSH und als deren Ursache den genetisch fixierten G-6-PDH-Mangel nachzuweisen. Angaben über die Häufigkeit des Vorkommens eines Lrp zusammen mit einer G-6-PDH-Mangel-Anämie liegen im Schrifttum bis heute nicht vor. Auffällig ist, daß in den Tropen für gehäuftes Vorkommen von genetisch fixiertem G-6-PDH-Mangel (69) und von Lrp (18, 38, 48, 79, 82, 84, 100) geographisch eine Koinzidenz besteht (Abb. 4a und 4c). So ergibt sich in diesen Regionen hinsichtlich des Vorkommens von G-6-PDH-Mangel und Malaria einerseits und von Lrp andererseits eine gleichgerichtete Häufigkeitsbeziehung (Abb. 4a - 4c).

Abb.: 4a

Abb.: 4b

Abb. 4a: Geographische Verbreitung des G-6-PDH-Mangels in Europa, Asien und Afrika (nach Motulsky [69])

Abb. 4b: Verbreitung der Malaria in den Tropen (nach Motulsky [69])

Abb. 4c: Verbreitung des Lrp (nach Literaturangaben [18, 38, 73, 79, 82, 84, 85])

In diesem Zusammenhang ist die Frage zu diskutieren, ob der Lrp der Tropen und Subtropen unserem Lrp entspricht. Dostrovsky und Sagher (26) z.B. haben einen im Mittleren Osten beobachteten Lrp beschrieben, der durch nahezu regelmäßig pigmentierte anuläre Herde, ihre Beschränkung auf sonnenexponierte Hautpartien, fehlenden Juckreiz, fast ausschließliches Vorkommen bei Einheimischen mit dunkler Hautfarbe, die Bevorzugung einer jüngeren Altersgruppe und durch stärker ausgeprägten chronischen Verlauf gekennzeichnet sein soll, jedoch histologisch den charakteristischen Befund des Lrp zeigt. Eben aufgrund des einheitlichen histologischen Befundes wird dieser und anderen Formen des Lrp ihre nosologische Eigenständigkeit abgesprochen (73). Die Übereinstimmung unserer Untersuchungsergebnisse mit denen von Jazyk (44) legt im übrigen gleichfalls den Schluß nahe, daß der Lrp der Tropen und unserer Lrp eine Krankheitseinheit darstellen.

Ein nicht zu übersehender Bereich gemeinsamer Kriterien von genetisch fixiertem G-6-PDH-Mangel und Lrp ist die Induzierbarkeit der klinischen Manifestationen durch chemische Substanzen bzw. durch Medikamente. Sie stellt beim G-6-PDH-Mangel ein bekanntes und heute weitgehend

geklärtes pathogenetisches Hauptprinzip dar. Ohne Medikamentenexposition bleiben die Defektträger zum großen Teil klinisch unauffällig. Erst nach Medikamenteneinnahme oder Genuß von Fava-Bohnen (33, 58, 62, 96) (Tab. 7) kommt es zu schwerer Hämolyse mit Splenomegalie, Anämie mit zahlreichen Heinzschen Innenkörpern in den Erythrocyten und zu Subikterus, in schweren Fällen zum Nierenschocksyndrom (29, 58).

Tab. 7: Pharmaka, die bei G-6-PDH-Mangel Hämolyse provozieren (nach Eggstein und Mitarb. [29])

Azetanilid	Naphthalin
Azethylphenylhydrazin	Nitrofurantoin
Azetylsalizylsäure	p-Amino-Salizylsäure
Anilin-Derivate	Phenazetin
Antipyrin	Primaquin
Atebrin	Pamaquin
Azulfidin	Pentaquin
Chloramphenicol	Pyramidon
Chloroquin	Sulfanilamid
Diason	Sulfoxon
Dimercaprol	Vitamin K
Methylenblau	Fava-Bohnen
	Leguminosen

Als Parallelbeispiel auf Seiten des Lrp kann der medikamenteninduzierte Lrp gelten, der histologisch den charakteristischen Befund des Lrp zeigt (1).

Nosologisch liegt es somit nahe, daß medikamenteninduzierter Lrp, Lrp der Tropen und Subtropen und idiopathischer Lrp, bei dem die Frage der Provokationsfaktoren offen ist, wahrscheinlich eine Krankheitseinheit bilden.

Die Medikamenteninduzierbarkeit der Hauterscheinungen spielt beim Lrp zwar nicht die gleiche essentielle Rolle wie die Medikamenteninduzierbarkeit der hämolytischen Anämie beim genetischen G-6-PDH-Mangel, sie stellt jedoch einen unbestreitbar wichtigen pathogenetischen Faktor dar (79).

Bedeutsam erscheint in diesem Zusammenhang auch der Hinweis von Cotton und Mitarb. (2o, 21), daß diejenigen Medikamente, die beim genetisch fixierten G-6-PDH-Mangel die Hämolyse induzieren und nach ihrem biochemischen Wirkmechanismus G-6-PDH-Inhibitoren darstellen, zum großen Teil mit denen identisch sind, die auch einen Lrp provozieren.

Außerhalb medikamentöser bzw. chemischer Provokationsfaktoren sind dem Lrp und dem genetisch fixierten G-6-PDH-Mangel psychische Streßsituationen als Auslösemechanismus gemein (23, 29, 79).

Hinsichtlich der Frage nach Parallelbeziehungen zwischen Lrp und genetisch fixiertem G-6-PDH-Mangel im biochemischen Bereich ist vor allem auf die aus unseren Untersuchungen und denen von Jazyk (44) hervorgehende Verminderung der erythrocytären G-6-PDH-Aktivität beim Lrp und auf die von Cotton und Mitarb. (20) gefundene Erhöhung der Km der G-6-PDH für G-6-P in Hautbiopsien von Lrp-Kranken zu verweisen. Ein erhöhter Wert der Km für G-6-P wird aber beim genetischen G-6-PDH-Mangel geradezu als diagnostisches Kriterium gewertet (22, 44).

Im Sinne bestehender Parallelbeziehungen zwischen Lrp und genetisch fixiertem G-6-PDH-Mangel ist möglicherweise noch ein weiteres, von Cotton und Mitarb. (20) angeführtes Argument von Bedeutung. Beim genetischen G-6-PDH-Mangel nimmt man an, daß die Hämolyse an ein Defizit an GSH in den Erythrocyten gekoppelt ist, da das Glutathion-Reductase-System NADP-abhängig ist. In der Haut ist dieses System besonders aktiv. Vom GSH wird angenommen, daß es ein endogener Hemmer der Melaninbildung ist (36). Wenn für den Lrp in der Tat eine Analogie zum genetischen G-6-PDH-Mangel besteht, so wäre zu erwarten, daß beim Lrp die epidermale Läsion der Initialvorgang, die Pigmentierung dagegen die Sekundärerscheinung

darstellen. Nach Cotton und Mitarb. trifft dies für den Lrp häufig zu.

Gewisse Beziehungen des Lrp zum G-6-PDH-Mangel ergeben sich auch aus genetischen Faktoren, auch wenn diese bei beiden Krankheiten ein unterschiedliches Gewicht haben. Der G-6-PDH-Mangel ist eine eindeutig geklärte Erbkrankheit mit inkomplett-dominantem Erbgang, der ein X-chromosomaler Gendefekt zugrunde liegt (8, 9, 16, 17, 22, 25, 29, 39, 58).

Es erkranken nur Männer, die das mutierte Allel tragen (X^dY), das den Enzymdefekt verursacht. Die heterozygoten Frauen mit einem defekten und einem normalen Allel (XX^d) zeigen intermediäre Enzymaktivitäten. Homozygote Frauen mit zwei defekten Allelen (X^dX^d) können nur dann vorkommen, wenn beide Elternteile Träger des Enzymdefektes sind.

Unklar war zunächst die Frage, warum gesunde Männer mit der Kombination XY normale G-6-PDH-Aktivitäten aufweisen, während bei den heterozygoten Frauen mit dem Status XX^d die Enzymaktivitäten nur zwischen 20% und 80% der Normalwerte liegen. Eine Erklärung dafür bietet die Lyon-Hypothese, die inzwischen für den genetisch fixierten G-6-PDH-Mangel experimentell bestätigt wurde (9, 22, 25, 55, 58, 64, 65). Bei Frauen als heterozygoten Defektträgern besteht ein genetisches Mosaik von zwei Erythrocytenpopulationen, von denen die eine keine oder eine stark herabgesetzte,

die andere eine normale G-6-PDH-Aktivität aufweisen (9, 22).

Grundsätzlich lassen sich aufgrund der elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit zwei Grundtypen der G-6-PDH unterscheiden: ein langsam wndernder Typ B, der bei fast allen Weißen und bei ca 70% der Neger vorkommt, und ein schnell wandernder Typ A bei ca 30% der Neger (29). Untersuchungen über die biochemischen Eigenschaften der G-6-PDH führten bisher zur Aufdeckung von über 100 Enzymvarianten, von denen einige ohne klinische Befunde einhergehen, während andere mit chronischen hämolytischen Anämien korreliert sind (5, 6, 8, 10, 14, 22, 31, 39, 49, 72, 95, 99). Viele Varianten des Typs B bei Weißen haben im hemizygoten Status weniger als 1% der normalen Enzymaktivität. Bei diesen Defektträgern beobachtet man spontane hämolytische Anämien. Bei den Varianten des Typs A liegt die Enzymaktivität bei Hemizygoten zwischen 5% und 15% der Normalwerte.

Für den Lrp wird man aufgrund der zahlreichen Mitteilungen über Familiarität, seines konkordanten Vorkommens bei eineiigen Zwillingen (siehe S. 2) und seines endemischen Vorkommens, z.B. in tropischen Ländern, eine Disposition i.S. eines genetischen Faktors heute kaum noch verneinen können.

Es bleibt die Frage, inwieweit sich die Annahme eines G-6-PDH-Mangels als mögliche biochemische Basisstörung des Lrp mit unseren heutigen Kenntnissen über zellproliferative und stoffwechselenergetische Vorgänge allgemein und beim Lrp im besonderen in Einklang bringen läßt.

Der PPC wird durch die G-6-PDH in seiner Aktivität gesteigert. Es ist bekannt, daß bei normalem und pathologischem Wachstum eine Aktivierung des PPC vorliegt, während er bei gehemmter Mitose teilweise inaktiviert ist (4, 76). Nun ergeben sich aus histochemischen Untersuchungen Hinweise auf eine gesteigerte G-6-PDH-Aktivität, besonders in der Basalzellschicht (37). Andere Untersucher fanden in bioptischem Hautmaterial eine herabgesetzte Aktivität der Cytochromoxidase und der Succinatdehydrogenase, zweier Oxidoreductasen, die bei der Energiegewinnung durch Redoxreaktionen eine bedeutende Rolle spielen (12). Aus autoradiographischen Studien an Hautbiopsien nach in vivo- und in vitro-Markierung mit ^{3}H-Thymidin geht hervor, daß beim Lrp eine ausgeprägte proliferative Aktivität der Keratinocyten der Epidermis und der wahrscheinlich Lymphoblasten darstellenden Zellinfiltrate vorliegt (28, 52, 66).

Hinzuweisen ist weiterhin auf Beobachtungen über gleichzeitiges Vorkommen von Lrp und Psoriasis (32, 67, 70, 74, 81). Während unsere Untersuchungsergebnisse auf eine teilweise Inaktivierung des PPC beim Lrp hinweisen, handelt es sich bei der Psoriasis um eine Proliferationserkrankung mit vornehmlicher Manifestation an der Haut bei aktiviertem PPC (42, 43). Auch der beiden Krankheiten gemeinsame isomorphe Reizeffekt setzt proliferative Vorgänge voraus.

Schließlich sind in diesem Zusammenhang Mitteilungen über maligne Degeneration von Lrp-Effloreszenzen, vorzugsweise beim Lrp der Schleimhaut, von Bedeutung (2, 46, 51, 94).

Diese Beispiele benigner und maligner Zellproliferation beim Lrp sind nicht leicht zu interpretieren. Sie lassen sich vor allem schwerlich mit der von uns gefundenen Herabsetzung der erythrocytären G-6-PDH-Aktivität beim Lrp in Einklang bringen. Andererseits wird man fragen müssen, ob die solchen Argumenten zugrunde liegenden Befunde und ihre biologische Bedeutung in der Tat so eindeutig und evident sind, daß sich aus ihnen ein Widerspruch zu unseren

Untersuchungsergebnissen begründen läßt.

Faßt man unsere vorstehenden Untersuchungsergebnisse und die erörterten Parallelbefunde beim Lrp und beim genetisch fixierten G-6-PDH-Mangel im klinischen Bereich, hinsichtlich der Provokationsfaktoren und im biochemisch-genetischen Bereich zusammen, so weisen sie gemeinsam darauf hin, daß der Lrp als eine Krankheit mit multifaktoriellem Erbgang aufgefaßt werden kann, deren genetische Komponente sich auch auf den Bereich einer verminderten G-6-PDH-Aktivität bezieht und zu deren Umwelt- bzw. Provokationsfaktoren chemische Substanzen bzw. Medikamente gehören, die mit den Provokationsfaktoren weitgehend identisch sind.

Dieser Hypothesencharakter tragende Schluß bedarf sicher weiterer Klärung. Es soll nicht die formale faktorenanalytische Ermittlung mit einer vollständigen Klärung der beteiligten biologischen Faktoren verwechselt werden. Sie ist vielmehr ein erster Versuch, Ordnung und Übersicht in die mit einer Krankheit korrelierten Ereignisse und Merkmale zu bringen, kann jedoch die weitere gezielte Untersuchung der biologischen Faktoren nicht ersetzen.

5. Zusammenfassung

Bei 20 Kranken mit einem Lichen ruber planus und bei 20 Kontrollpersonen wurden die erythrocytäre Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität sowie die Michaelis-Konstanten der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase für Glucose-6-phosphat und für NADP bestimmt. Dabei ergab sich für das Kollektiv der Kranken gegenüber den Kontrollpersonen eine statistisch signifikante Erniedrigung der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität ($p \leqq 1\%$) bei sich überlappenden Einzelwerten in beiden Kollektiven. Gleichsinnige Befunde wurden bereits bei an Lichen ruber planus erkrankten nigerianischen Negern erhoben, wobei die Frage der Identität des tropischen und unseres Lichen ruber planus noch offen ist. Abweichungen der Michaelis-Konstanten der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase für Glucose-6-phosphat und für NADP waren in unseren Untersuchungen statistisch nicht zu sichern ($p > 5\%$).

Aufgrund der hier vorgelegten Befunde werden Beziehungen des Lichen ruber planus zum Krankheitsbild des genetisch fixierten Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangels diskutiert. Dabei ergeben sich im wesentlichen folgende weitere Parallelen: das Vorkommen Lichen ruber-

artiger Hautveränderungen und hämolytischer Anämien vom Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel-Typ bei der medikamentösen Malariaprophylaxe, die Provozierbarkeit der klinischen Manifestationen bei beiden Krankheiten durch z.T. identische, als Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Inhibitoren identifizierte Pharmaka, die geographische Koinzidenz einer Häufung beider Krankheiten in malariadurchseuchten Gebieten. Genetisch kann für den Lichen ruber planus ein Dispositionsfaktor aufgrund der beobachteten Familiarität und seines endemischen Vorkommens in den Tropen angenommen werden.

Nach diesen und den übereinstimmenden histologischen Befunden liegt nosologisch die Annahme einer Krankheitseinheit von tropischem, medikamenteninduziertem und idiopathischem Lichen ruber planus unserer Breiten nahe.

Alle diskutierten Befunde weisen gemeinsam darauf hin, daß der Lichen ruber planus als eine Krankheit mit multifaktoriellem Erbgang aufgefaßt werden kann, deren genetische Komponente sich auch auf den Bereich einer herabgesetzten Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität bezieht und zu deren Umwelt-bzw. Provokationsfaktoren chemische Substanzen bzw. Pharmaka gehören.

6. Anhang

Patient Nr.	Name Initialen	Geschl.	Alter in J.	G-6-PDH-Aktivität [U/10^{12} Ery]	Km G-6-P [x·10^{-6}mol/l]	Km NADP [x·10^{-6}mol/l]
1	B.C.	m	71	174,0	18,21	8,55
2	K.M.	w	45	134,6	19,26	9,76
3	B.F.	m	63	114,5	15,91	6,44
4	K.K.	w	69	126,4	18,21	10,32
5	N.L.	w	67	155,7	19,81	10,82
6	H.W.	m	63	119,4	13,71	6,24
7	H.R.	m	73	122,9	22,27	8,17
8	T.M.	m	57	121,0	19,23	9,03
9	L.L.	m	64	153,4	22,24	10,87
10	P.H.	m	54	123,9	21,32	6,52
11	R.M.	w	28	125,6	17,12	7,55
12	Q.E.	w	70	138,7	22.27	6,74
13	B.K.H.	m	45	155,9	16,84	9,39
14	F.G.	w	73	148,2	17,41	9,67
15	St.A.M.	w	70	140,0	19,82	10,32
16	M.W.	m	40	155,7	19,20	8,39
17	L.K.	w	68	151,6	19,61	10,00
18	F.J.	m	49	143,6	19,09	10,21
19	H.A.	m	12	126,2	28,57	4,73
20	N.S.	m	11	123,2	27,48	10,13
				$\bar{x}$ = 137,73	$\bar{x}$ = 19,88	$\bar{x}$ = 8,69
				s = 16,34	s = 3,53	s = 1,78

Tab. 8: Einzelergebnisse bei 20 Lrp-Kranken für die G-6-PDH-Aktivität und die Km der G-6-PDH für G-6-P und für NADP in Erythrocyten mit Mittelwerten ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s)

Proband Nr.	Name Initialen	Geschl.	Alter in J.	G-6-PDH-Aktivität [U/10^{12} Ery]	Km G-6-P [x·10^{-6}mol/l]	Km NADP [x·10^{-6}mol/l]
1	Sch.M.	m	72	154,6	24,10	9,13
2	W.T.	w	47	159,7	14,41	6,01
3	Sch.J.	m	61	175,5	16,61	4,90
4	W.M.	w	67	169,5	22,24	8,20
5	St.M.	w	69	168,9	19,61	10,53
6	K.J.	m	63	169,7	18,43	10,31
7	K.K.	m	76	141,0	17,59	7,63
8.	B.M.	m	57	116,8	25,65	8,44
9	F.K.	m	68	160,3	18,87	5,55
10	Sch.W.	m	52	127,6	23,27	11,99
11	B.J.	w	30	173,4	17,77	7,47
12	D.L.	w	67	170,5	19,23	6,58
13	K.H.	m	47	146,7	17,57	7,14
14	G.E.	w	77	177,2	18,53	8,27
15	St.E.	w	69	162,7	16,15	8,07
16	K.W.	m	39	173,7	18,87	7,91
17	S.G.	w	66	172,1	20,83	8,23
18	So.G.	m	50	144,2	23,02	10,71
19	R.T.	m	13	133,1	20,87	4,85
20	Sch.W.	m	10	128,3	19,62	8,62
				$\bar{x}$ = 156,28	$\bar{x}$ = 19,66	$\bar{x}$ = 8,03
				s = 18,66	s = 2,86	s = 1,92

Tab. 9: Einzelergebnisse bei 20 Kontrollpersonen für die G-6-PDH-Aktivität und die Km der G-6-PDH für G-6-P und für NADP in Erythrocyten mit Mittelwerten ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s)

Aktivitäten der G-6PDH			
Kontrolle		Lrp	
Aktivität [U/10^{12} Ery]	Rang-nummer	Aktivität [U/10^{12} Ery]	Rang-nummer
		114,5	1
116,8	2		
		119,4	3
		121,0	4
		122,9	5
		123,2	6
		123,9	7
		125,6	8
		126,2	9
		126,4	10
127,7	11		
128,3	12		
133,1	13		
		134,6	14
		138,7	15
		140,0	16
141,0	17		
		143,6	18
144,2	19		
146,7	20		
		148,2	21
		151,6	22
		153,4	23
154,6	24		
		155,7	25,5
		155,7	25,5
		155,9	27
159,7	28		
160,3	29		
162,7	30		
168,9	31		
169,5	32		
169,7	33		
170,5	34		
172,1	35		
173,4	36		
173,7	37		
		174,0	38
175,5	39		
177,2	40		
Summe der Rangnummern:	522		298
Signifikanz:		$p \leq 1\%$	

Tab. 10: Aktivitäten der G-6-PDH und Signifikanzberechnung

Michaelis-Konstanten (Km) für G-6-P			
Kontrolle		Lrp	
Km [x · 10^{-6} mol/l]	Rang-nummer	Km [x · 10^{-6} mol/l]	Rang-nummer
		13,71	1
14,41	2		
		15,91	3
16,15	4		
16,61	5		
		16,84	6
		17,12	7
		17,41	8
17,57	9		
17,59	10		
17,77	11		
		18,21	12,5
		18,21	12,5
18,43	14		
18,53	15		
18,87	16,5		
18,87	16,5		
		19,09	18
		19,20	19
		19,23	20,5
19,23	20,5		
		19,26	22
		19,61	23,5
19,61	23,5		
19,62	25		
		19,81	26
		19,82	27
20,83	28		
20,87	29		
		21,32	30
22,24	31,5		
		22,24	31,5
		22,27	33,5
		22,27	33,5
23,02	35		
23,27	36		
24,10	37		
25,65	38		
		27,48	39
		28,57	40
Summe der Rangnummern:	406,5		413,5
Signifikanz:		p > 5%	

Tab. 11: Km der G-6-PDH für G-6-P und Signifikanzberechnung

Michaelis-Konstanten (Km) für NADP			
Kontrolle		Lrp	
Km [x · 10^{-6} mol/l]	Rang-nummer	Km [x · 10^{-6} mol/l]	Rang-nummer
		4,73	1
4,85	2		
4,90	3		
5,55	4		
6,01	5		
		6,24	6
		6,44	7
		6,52	8
6,58	9		
		6,74	10
7,14	11		
7,47	12		
		7,55	13
7,63	14		
7,91	15		
8,07	16		
		8,17	17
8,20	18		
8,23	19		
8,27	20		
		8,39	21
8,44	22		
		8,55	23
8,62	24		
		9,03	25
9,13	26		
		9,39	27
		9,67	28
		9,76	29
		10,00	30
		10,13	31
		10,21	32
10,31	33		
		10,32	34,5
		10,32	34,5
10,53	36		
10,71	37		
		10,82	38
		10,87	39
11,99	40		
Summe der Rangnummern:	366		454
Signifikanz:		p > 5%	

Tab. 12: Km der G-6-PDH für NADP und Signifikanzberechnung

7. Literaturverzeichnis

1. Almeyda, J. and A.Levantine:
Lichenoid drug eruptions.
Brit.J.Dermat. 85, 604 (1971)

2. Andreason, J.O. and J.J.Pinborg:
Cancer udvikling in oral lichen planus.
Nord.Med. 70, 861 (1963)

3. Barber, H.W.:
Lichen planus in a boy aged 8 years (in discussion of H.Corsi´s case).
Proc.Roy.Soc.Med. 40, 477 (1947)

4. Beaconsfield, P. and J.Ginsburg:
Enzymes and malignancy.
Lancet 324 (1965 I)

5. Benohr, H.C., H.Arnold, K.G.Blumke und G.W.Lohr:
Glucose-6-Phosphatdehydrogenase Typ Bodensee (eine neue Enzym-Variante).
Klin.Wschr. 49, 1058 (1971)

6. Benohr, H.C. und F.Klumpf:
Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase Typ Schwaben.
Dtsch.med.Wschr. 96, 1029 (1971)

7. Bergmeyer, H.U., E.Bernt, M.Graßl und G.Michal:
Ermittlung von Meßergebnissen. In H.U.Bergmeyer (Hsg.): Methoden der enzymatischen Analyse.
Bd. II. S. 277 ff. Chemie-Weinheim 1970

8. Beutler, E., C.K.Mathai and J.E.Smith:
Biochemical variants to glucose-6-phosphate dehydrogenase giving rise to congenital nonspherocytic hemolytic disease.
Blood 31, 131 (1968)

9. Beutler, E., M.Yeh and V.F.Fairbanks:
The normal human female as a mosaic of X-chromosome activity: studies using the gene for G-6-PD deficiency as a marker.
Proc.Nat.Acad.Sci.(USA) 48, 9 (1963)

10. Beutler, E. and A.Yoshida:
Human glucose-6-phosphate dehydrogenase variants: a supplementary tabulation.
Ann.hum.Genet. 37, 151 (1973)

11. Black, M.M.:
The pathogenesis of lichen planus.
Brit.J.Dermat. 86, 302 (1972)

12. Black, M.M. and E.Wilson-Jones:
The role of the epidermis in the histopathogenesis of lichen planus.
Arch.Dermat. 105, 81 (1972)

13. Brody, I.:
Electron-microscopic demonstration of bacteria in the skin of patients with lichen ruber planus.
Nature 207, 96 (1965)

14. Busch, D. und K.Boie:
Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase. Defekt in Deutschland. II - Eigenschaften des Enzyms (Typ Freiburg).
Klin.Wschr. 74, 74 (1970)

15. Carson, P.E., C.L.Flanagan, C.E.Ickes and A.S.Alving:
Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes.
Science 124, 484 (1956)

16. Childs, B.:
Genetic aspects of congenital metabolic disease.
Pediatrics 21, 1000 (1958)

17. Childs, B., W.Zinkham, E.Brown, E.L.Kimbro and J.V.Torbet:
A genetic study of a defect in glutathione metabolism of the erythrocyte.
Bull.Johns Hopkins Hosp. 21, 102 (1958)

18. Clarke, G.M.V.:
Skin diseases in the African.
Lewis London 1959

19. Copeman, P.W., R.S.Tan, D.Timlin and P.D.Samman:
Familial lichen planus. Another disease or a distinct people?
Brit.J.Dermat. 98, 573 (1978)

20. Cotton, D.W.K., J.J.M.A.van den Hurk and W.B.J.M.van der Staak:
Lichen planus: An inborn error of metabolism.
Brit.J.Dermat. 87, 341 (1972)

21. Cotton, D.W.K. and A.H.M.Sutorius:
Inhibiting effect of some antimalarial substances on glucose-6-phosphate dehydrogenase.
Nature 233, 197 (1971)

22. Davidson, R., H.M.Nitowsky and B.Childs:
Demonstration of two populations of cells in the human female heterozygous for glucose-6-phosphate dehydrogenase variants.
Proc.Nat.Acad.Sci.(USA) 50, 481 (1963)

23. Depaoli, M.:
Rilievi clinico-statistici sul lichen ruber planus.
Minerva dermat. 39, 166 (1964)

24. Depaoli, M.:
Lichen ruber planus familiare: Considerazioni sul etiologia infectiva.
Minerva dermat. 45, 11 (1970)

25. Desforges, J.F.:
Genetic implications of G-6-PD deficiency.
N.Engl.J.Med. 294, 1438 (1976)

26. Dostrovsky, A. and F.Sagher:
Lichen planus in subtropical countries. Study of an annular type with inverse localization (uncovered surfaces of the skin).
Arch.Dermat.Syph.(Chicago) 59, 308 (1949)

27. Dupont, A.:
Lichen plan familial.
Arch.Belg.Dermat.Syphiligr. 28, 171 (1972)

28. Ebner, H., W.Gebhart, H.Lassmann and W.Jurecka:
The epidermal cell proliferation in lichen planus.
Acta dermat.-venereol. 57, 133 (1977)

29. Eggstein, M., W.Gerok, G.W.Löhr, H.D.Waller und N.Zöllner:
Hereditäre Enzymopathien und Stoffwechselkrankheiten. In R.Gross und P.Schölmerich (Hsg.): Lehrbuch der Inneren Medizin. S. 645. Schattauer Stuttgart-New York 1977

30. Epstein, S.:
Lichen planus confined to the oral cavity in twins.
Arch.Dermat.Syph.(Chicago) 45, 382 (1942)

31. Gahr, M. and W.Schroter:
Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) Hamburg, a new variant with chronic nonspherocytic hemolytic anemia.
Europ.J.clin.Invest. 4, 187 (1974)

32. Gaté, J., P.J.Michel, G.Chanial et H.Bouquin:
Lichen obtusus récent des bras et des cuisses intrique avec un psoriasis ancien.
Bull.Soc.franç.Dermat. 43, 1412 (1936)

33. Goedde, H.W.:
Pharmakogenetik: Variabilität von Arzneimittelwirkung und Stoffwechselreaktionen.
Internist 15, 27 (1974)

34. Green, C.D., J.Skarda and J.M.Barry:
Is synthesis of glucose-6-phosphate dehydrogenase induced by a metabolite of glucose?
Biochem.J.(Cambridge) 122, 20 (1971)

35. Halevy, S., R.Zamir, E.Gazit and E.J.Feuermann:
HLA system in relation to carbohydrate metabolism in lichen planus.
Brit.J.Dermat. 100, 683 (1979)

36. Halprin, K.M. and A.Ohkawara:
Human pigmentation: The role of glutathione.
Adv.Biol.Skin 8, 241 (1970)

37. Hammar, H.:
Studies of energy metabolism in lichen planus.
Brit.J.Dermat. 93, 667 (1975)

38. Harman, R.R.M.:
Letter from Ibadan.
Brit.J.Dermat. 74, 416 (1962)

39. Harris, H.:
Quantitative and qualitative variation of enzymes - glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD).
In H.Harris: The principles of human biochemical genetics. S. 121.
North-Holland Publishing Company Amsterdam-London - American Elsevier Publishing Company New York 1971

40. Hellier, F.F.:
Familial lichen planus. Is it significant evidence of ineffectivity?
Brit.J.Dermat. 62, 446 (1950)

41. Hjortshoj, A.:
Lichen planus and acne provoked by gold.
Acta dermat.-venereol. 57, 165 (1977)

42. Holzmann, H., R.Ananthakrishnan, L.Eckes, B.Morsches, H.Walter und N.Hoede:
Elektrophoretische Untersuchungen der Glucose-6-phosphatdehydrogenase in Erythrocyten von Psoriatikern.
Arch.dermat.Forsch. 247, 283 (1973)

43. Holzmann, H., B.Morsches und N.Hoede:
Ätiopathogenese der Psoriasis-Krankheit.
Med.Welt 24, 429 (1973)

44. Jazyk, W.K.:
Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase in lichen planus.
Arch.dermat.Res. 261, 331 (1978)

45. Jadassohn, W.:
Lichen ruber planus familiaris.
J.Génét.hum. 2, 153 (1953)

46. Janner, M., E.Muissus und B.Rhode:
Lichen planus als fakultative Präkanzerose.
Dermat.Wschr. 153, 513 (1967)

47. Johnson, F.R. and L.Fry:
Ultrastructural Observations on lichen planus.
Arch.Dermat. 95, 596 (1967)

48. Juliusberg, F.:
Lichen ruber. In J.Jadassohn: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Bd VII/2. S. 1.
Julius Springer Berlin 1931

49. Kahn, A., A.Esters and M.Habedank:
GD (-) Aachen, a new variant of deficient glucose-6-phosphate dehydrogenase. Clinical, genetic and biochemical aspects.
Hum.Genet. 32, 171 (1976)

50. Krebs, A. und K.Zürcher:
Arzneimittelprovozierter Lichen ruber planus.
Hautarzt 5, 281 (1979)

51. Kronenberg, K., D.Fretzin and B.Potter:
Malignant degeneration of lichen planus.
Arch.Dermat. 104, 304 (1971)

52. Lachapelle, J.M. and M.de la Brassinne:
The proliferation of cells in the dermal infiltrate of lichen planus lesions.
Brit.J.Dermat. 89, 137 (1973)

53. Lehninger, A.L.:
Biochemie. S. 147 ff. und S. 383 ff.
Chemie Weinheim-New York 1970

54. Lenhoff, C.:
Spirochaetes in aetiologically obscure diseases.
Acta dermat.-venereol. 28, 295 (1948)

55. Lenz, W.:
Medizinische Genetik. S. 100 ff., 240, 258.
Thieme Stuttgart 1976

56. Livingstone, F.B.:
Malaria and human polymorphism.
Ann.Rev.Genet. 5, 33 (1971)

57. Löffler, G., P.E.Petrides, L.Weiss und H.Harper:
Physiologische Chemie. S. 231, 243, 324, 345, 720.
Springer Berlin Heidelberg New York 1979.

58. Löhr, G.W. und H.D.Waller:
Pharmakogenetik und Präventivmedizin. S. 4 ff.
Thieme Stuttgart 1966

59. Löhr, G.W. und H.D.Waller:
Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase. In H.U.Bergmeyer
(Hsg.): Methoden der enzymatischen Analyse. Bd. II.
S. 599.
Chemie Weinheim-New York 1970

60. Lomholt, G.:
Psoriasis.
G.E.C. GAD Copenhagen 1963

61. Lowe, N.J., A.G.Cudworth and J.C.Woodrow:
HL-A antigens in lichen planus.
Brit.J.Dermat. 95, 169 (1976)

62. Lüders, G.:
Haut. In H.P.Kuemmerle und N.Goossens (Hsg.):
Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. S. 772.
Thieme Stuttgart 1973

63. Luzzato, L., E.A.Usanga and S.Reddy:
Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient red cells:
resistance to infection by malarial parasites.
Science 164, 839 (1969)

64. Lyon, M.F.:
Gene action in the X-chromosome of the mouse.
Nature 190, 372 (1961)

65. Lyon, M.F.:
Sex chromatin and gene action in the mammalian
X-chromosome.
Amer.J.hum.Genet. 14, 135 (1962)

66. Marks, R., M.Black and E.Wilson-Jones:
Epidermal cell kinetics in lichen planus.
Brit.J.Dermat. 88, 37 (1973)

67. Milbradt, W.:
Über das gleichzeitige Auftreten von Psoriasis vulgaris und Lichen ruber planus.
Dermat.Wschr. 100, 437 (1935 I)

68. Morelli, A., U.Benatti, G.F.Gaetani and A.De Flora:
Biochemical mechanisms of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.
Proc.Nat.Acad.Sci.(USA) 75, 1979 (1978)

69. Motulsky, A.G.:
Metabolic metamorphisms and the role of infectious diseases in human evolution.
Hum.Biol. 32, 28 (1960)

70. Nicolas, J. et R.Rousset:
Coexistence chez le meme malade de psoriasis et de lichen plan.
Bull.Soc.franc.Dermat. 42, 377 (1935)

71. Niermann, H.:
Erbliche Dispositionskrankheiten der Haut (idio-dispositionelle Hauterkrankungen). In J.Jadassohn, Ergänzungswerk (Hsg.: H.A.Gottron und V.W.Schnyder): Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.
Bd. VII. S. 977.
Springer Berlin Heidelberg New York 1966

72. Nowicki, L., St.Strobel und H.Martin:
Über eine erythrocytäre Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Variante, Typ Frankfurt. I. Charakterisierung der Variante durch enzymkinetische Parameter.
Klin.Wschr. 52, 478 (1974)

73. Oberste-Lehn, H.:
Lichen ruber planus und Lichen nitidus.
In H.A.Gottron und W.Schönfeld: Dermatologie und Venerologie. Bd. II/2. S. 759.
Thieme Stuttgart 1958

74. Oliver, E.A., J.R.Webster, A.Rostenberg jr and J.Priestly:
Lichen planus occuring in a patient with psoriasis.
Arch.Dermat. 71, 760 (1955)

75. Ormea, F., G.C.Angela et A.A.Aprà:
Ricerche sperimentàli sul presunto virus del lichen ruber planus.
Minerva dermat. 31, 78 (1956)

76. Pâlek, J., J.Dubovsky and J.Sonka:
Human erythrocytes and metabolism of sedoheptulose in malignancy.
Osk.Onkol. 3, 298 (1956)

77. Rapoport, S.M.:
Medizinische Biochemie. S. 302, 381 f., 553, 624, 626, 773.
VEB Volk und Gesundheit Berlin 1977

78. Ryan, M., P.J.R.Phizackerley, T.J.Ryan, J.P.Ellis and S.M.Powell:
Glucose-6-phosphat dehydrogenase in lichen planus skin.
Brit.J.Dermat. 94, 607 (1976)

79. Samman, P.D.:
Lichen planus and lichenoid eruptions. In A.Rook, D.S.Wilkinson and F.J.G.Ebling (Hsg.): Textbook of Dermatology. S. 1334.
Blackwell Oxford 1968

80. Samman, P.D.:
Lichen planus: a dermatological centenary.
Brit.J.Dermat. 81, 306 (1969)

81. Scheer, M.:
Lichen planus of the buccal mucosa, psoriasis of the body.
Arch.Dermat. 33, 922 (1936)

82. Shrank, A.B. and R.R.Harman:
The incidence of skin diseases in a Nigerian Teaching Hospital.
Brit.J.Dermat. 78, 235 (1966)

83. Sodaify, M. and D.J.Vollum:
Familial lichen planus. A case report.
Brit.J.Dermat. 98, 579 (1978)

84. Spitzer, R.:
Geographische Verteilung der Hautkrankheiten.
In J.Jadassohn, Ergänzungswerk (Hsg.: H.A.Gottron):
Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.
Bd. VIII. S. 30.
Springer Berlin Heidelberg New York 1967

85. Steigleder, G.K.:
Dermatologie und Venerologie. S. 101 ff.
Thieme Stuttgart 1979

86. Swanbeck, F. and W.Thyresson:
Electron microscopy of intranuclear particles in lichen planus.
Acta dermat.-venereol. 44, 105 (1964)

87. Taaffee, A.:
Current concepts in lichen planus.
Int.J.Dermat. 18, 533 (1979)

88. Thyresson, N. and G.Moberger:
Cytologic studies in lichen ruber planus.
Acta dermat.-venereol. 37, 191 (1957)

89. Tomkins, J.K.:
Lichen planus. A statistical study of forty-one cases.
Arch.Dermat. 71, 515 (1955)

90. Touraine, R., T.Revez, B.Dreyfus, H.Rochant and P.Mannon:
Graft versus host reaction in lichen planus.
Brit.J.Dermat. 92, 589 (1975)

91. Veien, N.K., G.Risum, H.P.Jørgensen and A.Svejgaard:
HLA antigens in patients with lichen planus.
Acta dermat.-venereol. 59, 2o5 (1979)

92. Waller, H.D., G.W.Löhr und J.Gayer:
Hereditäre nichtsphärocytäre hämolytische Anämie durch Glucose-6-phosphat-dehydrogenase-Mangel.
Klin.Wschr. 44, 122 (1966)

93. Waller, H.D., G.W.Löhr und M.Tabatabai:
Hämolyse und Fehlen von Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase in roten Blutzellen.
Klin.Wschr. 35, 1022 (1957)

94. Warin, R.P.:
Epithelioma following lichen planus of the mouth.
Brit.J.Dermat. 72, 288 (1960)

95. Weinrich, J., D.Buch, U.Gottstein, J.Schäfer und J.Rohr:
Über zwei neue Fälle von hereditärer nichtsphärocytärer hämolytischer Anämie bei Glucose-6-phosphat-dehydrogenase-Defekt in einer norddeutschen Familie.
Klin.Wschr. 46, 146 (1968)

96. WHO Scientific group Pharmacogenetics.
Wld.Hlth.Org.Techn.Rep.Ser.Nr. 524.
Genf 1973

97. Willan:
zit. nach H.Oberste-Lehn

98. Wilson, E.:
zit. nach H.Oberste-Lehn

99. Yoshida, A., E.Beutler and A.G.Motulsky:
Human glucose-6-phosphate dehydrogenase variants.
Bull.Wld.Hlth.Org. 45, 243 (1971)

100. Ziemann, H.:
Die ubiquitären Hauterkrankungen bei den farbigen Rassen. In J.Jadassohn: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Bd. XII/1. S. 518.
Julius Springer Berlin 1932

101. Zinkham, W.H., R.E.J.Lenhard and B.Childs:
A deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase acticity in erythrocytes from patients with favism.
Bull.Johns Hopk.Hosp. 102, 169 (1958)

Ich habe Herrn Prof. Dr. Holzmann herzlich zu danken, der mir diese Arbeit als Dissertation übertrug, mich stets geduldig beriet, mir Anregungen gab und mich zum zügigen Arbeiten anhielt. Dieses zum Ausdruck zu bringen habe ich um so mehr Anlaß, als gegenwärtig Studenten um eine Doktorarbeit fast Schlange stehen oder sich in Wartelisten einzutragen haben.

Herzlichen Dank darf ich Herrn Prof. Dr. Morsches sagen für die Vermittlung des für die Bearbeitung des Themas erforderlichen biochemischen und methodischen Wissens und für die ständige Bereitschaft, mir Rat und Hilfe zu gewähren.

Dank auch den Mitarbeitern des wissenschaftlichen Labors der Universitäts-Hautklinik Mainz, vor allem der Medizinisch-technischen Assistentin Fräulein Birgit Muhl, von der ich in labortechnischen Fragen so manchen Rat erhielt.

Lebenslauf

Am 2o. März 1956 wurde ich als Sohn des Arztes Prof. Dr. Günter Sollberg und seiner Ehefrau Marlis geb. Fischer in Mainz geboren. In Mainz besuchte ich ab 1962 die Grundschule und anschließend zwei Jahre das Gutenberg-Gymnasium. 1968 setzte ich meine Schulausbildung am Paul Schneider-Gymnasium Meisenheim fort, an dem ich 1974 die Reifeprüfung ablegte.

Vom Wintersemester 1974/75 ab studierte ich zwei Semester Biologie an der Universität Bern, vom Wintersemester 1975/76 ab Medizin an der Universität Mainz. Hier legte ich im August 1977 die ärztliche Vorprüfung ab und beendete das Studium im Oktober 1981 mit dem dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.
Das praktische Jahr absolvierte ich am Klinikum der Universität Mainz.
Mein Berufsziel ist die Weiterbildung zum Arzt für Innere Medizin.